Aus dem Pharmakologisch. Institut der Universität Halle-Wittenberg.
Direktor: Professor Dr. M. Kochmann.

Ueber die Beeinflussung des Flimmerepithels durch aetherische Oele, NH_4Cl, NH_4J und Na J.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Vorgelegt von

Friedrich Kühling

approb. Zahnarzt

aus

Wutzig (Neumark)

HALLE-SAALE
Buchdruckerei C. F. Rode & Sohn
1934.

Referent: Prof. M. Kochmann

Korreferent: Gehmr. Prof. Abderhalden

Von Versuchen, Mittel zu finden, welche eine Beschleunigung der Zilienbewegung hervorrufen, hören wir schon in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts. Es sind Virchow[9] und Engelmann[2], die auf die Flimmerbewegung fördernde Substanzen hinweisen. So kann Engelmann[3] nachweisen, daß eine gehemmte Flimmerbewegung durch Zufuhr von Sauerstoff oder Ozon wieder angeregt werden kann. Er weist ferner nach, daß eine Hemmung der Flimmerbewegung durch Kohlensäure bedingt wird. Breyer[1] konnte mit 13,6 % Aethylalkohol nach 25 Minuten die Flimmerbewegung des Frosch-Flimmerepithels zum Stillstand bringen. Bei niederen Konzentrationen erhielt er eine wesentliche Beschleunigung. Engelmann konnte ebenfalls eine erregende Wirkung durch Alkoholdämpfe nachweisen. Nerlich[7] stellte die lähmende Wirkung des Chloroforms auf die Flimmerbewegung fest. Er zeigte, daß eine Chloroform-Ringerlösung von 0,0163 % = $^1/_{735}$ n-Lösung eine reversible Lähmung, eine Narkose der Flimmerbewegung, hervorruft, und daß 0,0323 % Lösung = $^1/_{368}$ n-Lösung eine irreversible Lähmung herbeiführt. Ferner konnte er beim Aether durch Konzentrationen von 0,5 bis 2 % = $^1/_{15}$ bis $^1/_{37}$ Normallösung eine Beschleunigung der Flimmerbewegung herbeiführen. Am besten konnte er dies an schlecht flimmernden Präparaten zeigen. Besonders sind Arbeiten aus neuerer Zeit von Kochmann[6] und seinem Schüler Jahn und Pohle[8] zu erwähnen. Kochmann stellte fest, „daß das Flimmerepithel der Rachenschleimhaut des Frosches ein sehr leicht beeinflußbares Substrat ist, bei dem sich Förderungen und Hemmungen deutlich nachweisen und auch einem größeren Zuhörerkreis demonstrieren lassen". Er zeigt, daß die Wirkung der verschiedensten Substanzen von der Dosierung abhängig ist. Die Ergebnisse seiner Untersuchungen verschiedener anorganischer und organischer Stoffe seien im folgenden kurz dargelegt:

Die Einwirkung der Kationen Natrium, Kalium, Ammonium, Calcium und Magnesium als Chloride auf das Flimmerepithel ergaben beim KCl, $CaCl_2$ und NH_4Cl eine Beschleunigung der Zilienbewegung, die beim KCl am ausgeprägtesten hervortrat.

Von den Anionen (Sulfat- und Phosphationen) zeigten das $Na_2 SO_4$ und das Natriumphosphat in gepufferter Lösung anfangs eine Verlangsamung der Flimmerbewegung, die bei stärkeren Verdünnungen auf den Normalwert zurückgeht, und dann in eine Beschleunigung umschlägt. Lösungen mit veränderter H-Ionenkonzentration, geprüft mit Hilfe von isotonischen Lösungen des primären und sekundären Natrium-Phosphats ($p_H = 5{,}5$; 6,0; 7,0; 8,0), hatten einen hemmenden Einfluß auf die Flimmerbewegung.

Von den Expektorantien bewirkten Emetinum hydrochlor., Radix senegae und Na J eine deutliche Beschleunigung der Flimmerbewegung. Tartarus stibiatus wirkte nur in starken Verdünnungen fördernd, und Apomorphinum hydrochlor. zeigte in Verdünnungen nur eine ganz geringfügige Beschleunigung. Die ätherischen Oele (oleum terebinth. und oleum anisi) rufen in passender Verdünnung nach Kochmann eine nicht unwesentliche Beschleunigung der Flimmerbewegung hervor. Pilocarpinum hydrochlor. bewirkt in starker Verdünnung (1 : 100000 einer 1 %igen Lösung) eine geringe Beschleunigung.

Von den hustenstillenden Mitteln Morphin und Codein führte das letztere stets eine geringe Beschleunigung der Flimmerbewegung herbei.

Pohle untersuchte die Wirkung verschiedener autonomer Nervengifte auf die Flimmertätigkeit der Rachenschleimhaut des Frosches an Hand einer Methode, die es gestattete, am Gesamttier zu arbeiten. Er kam zu folgenden Ergebnissen:

Die sympathischen Erregungsmittel Suprarenin und Ephedrin und das parasympathisch lähmende Atropin hemmen die Flimmertätigkeit. Die parasympathischen Erregungsmittel Pilokarpin und Cholin beschleunigen die Flimmertätigkeit.

Cholin in Kombination mit unterschwelligen Dosen von Atropin gegeben, läßt die Flimmertätigkeit unbeeinflußt.

Eine völlige Umkehr der Wirkung läßt sich erzielen, wenn man bei höheren Temperaturen untersucht. Von 24° ab kann man durch Pilokarpin die Flimmertätigkeit hemmen, mit Suprarenin sie fördern".

Zuletzt sei noch die Arbeit von Evers[4] angeführt, der die Wirkung von Mineralwässern und ätherischen Oelen in zerstäubter Form mit und ohne elektrischer Aufladung auf das Flimmerepithel der Rachenschleimhaut des Frosches prüfte. Er kam daneben

im Tauchversuch zu dem Ergebnis, daß „ätherische Oele die Flimmerbewegung — nach kurzer Beschleunigung — bis zu Konzentrationen von 1 : 1000 außerordentlich stark, in geringen Konzentrationen schwächer hemmen, und in Konzentrationen von 1 : 10 Stillstand der Flimmerbewegung herbeiführen". Evers hat diese Tauchversuche nach der Methode von Kochmann durchgeführt, ist aber zu anderen Ergebnissen gekommen.

Es ist nun meine Aufgabe, die ätherischen Oele: oleum anisi, oleum terebinthinae und oleum eucalypti in ihrer Wirkung auf die Flimmerbewegung im Tauchversuch nach der Methode von Kochmann zu untersuchen und zu den von Evers angegebenen Ergebnissen Stellung zu nehmen. Ferner sollen ammonium- und jodhaltige Salze: — NH_4 Cl und Na J — überprüft werden und in ihrer Wirkung in Beziehung zu der zu prüfenden Wirkung des NH_4 J auf die Flimmerbewegung gebracht werden.

Methodik.

Die Messungen wurden ausschließlich an weiblichen Ranae temporariae (Winterfrösche) ausgeführt, und zwar wurden sehr lebhafte Tiere verwandt, da das Flimmerepithel dieser Frösche gute, gleichmäßige Ergebnisse zeitigte. Der Frosch wurde dekapitiert und der isolierte Kopf in eine Na H CO_3 — freie Kaltblüter-Ringerlösung* gelegt und hierin vor der ersten Messung bis zu einer halben Stunde gelassen. Die Zimmertemperatur betrug während der Zeit der Versuche $16-17\frac{1}{2}^0$. Um die Zilienbewegung zu messen, wurden kleine Gummischeibchen von etwa 1 mm Durchmesser, die aus dünnem Gummi, sogenanntem Kofferdamgummi, mit einer Spezialzange ausgestanzt wurden, auf die Rachenschleimhaut gebracht, die sich dann infolge der Zilienbewegung kaudalwärts bewegten. Mit einer Stoppuhr wurde dann die Zeit bestimmt, die das Gummischeibchen braucht, um 1 cm des Weges zurückzulegen. Um diese Wegstrecke von 1 cm abstecken zu können, wurde, wie Evers es tat, ein U-för-

*) Zusammenstellung der Ringerlösung:

Na Cl	6,0 g
K Cl	0,075 g
Ca Cl_2	0,1 g
Aqu dest.	ad 1000,0

miges Holzgestell angefertigt und über die beiden freien Arme desselben zwei dünne Pferdehaare in 1 cm Abstand voneinander gespannt. Bei der Messung wurde dann der Rahmen über das Präparat gesetzt, das Gummischeibchen auf die Schleimhaut gebracht und dann die Zeit gemessen, die das Scheibchen braucht, um die durch die beiden Haare markierte Wegstrecke zu durcheilen. Die Zeiten gaben so ein Maß für die Zilienbewegung an.

Die zur Messung verwandten Gummischeibchen erwiesen sich zur Messung sehr brauchbar. Eine bei den während der Vorversuche verwandten Korkstückchen auftretende Quellung war besonders lästig, weil hierbei Teilchen von den Korkstückchen abrissen, und diese unbrauchbar wurden. Die Gummischeibchen zeigten keine Quellung, sie erwiesen sich als sehr haltbar und behielten immer dieselbe Größe bei. Dann war die Herstellung der Gummischeibchen von gleicher Größe und gleichem Gewicht ein leichtes, was bei den Korkstückchen sehr schwierig ist, wenn durch die oben beschriebenen Vorgänge ein Korkstückchen unbrauchbar wird. Bei Messungen an mehreren Präparaten wurde für jedes Präparat ein Gummischeibchen angefertigt.

Das Präparat wurde bei den Versuchen wie folgt behandelt. Nach der Dekapitation wurde der isolierte Kopf, wie schon gesagt, in Na HCO_3-freie Kaltblüter-Ringerlösung gebracht. Nach etwa 10 Minuten wurde die Ringerlösung gewechselt und dann nach weiteren 10 bis 20 Minuten mit dem Messen begonnen, das je nach den Ergebnissen alle 5—20 Minuten durchgeführt wurde. Nach 4—5 Messungen, aus denen die Normalgeschwindigkeit durch das arithmetische Mittel berechnet wurde, wurde das Präparat in die zu untersuchende Lösung gebracht und eine Stunde lang alle 5—10 Minuten gemessen. Nach dieser Zei kam das Präparat, wenn eine Beschleunigung oder Verlangsamung der Zilienbewegung festzustellen war — anderenfalls wurde der Versuch abgebrochen —, wieder in Ringerlösung. Nach 10—25 Minuten Lagerung wurden wieder alle 10 Minuten Messungen vorgenommen, bis sich normale Werte ergaben. In dieser Zeit wurde die Ringerlösung, wenn nötig, mehrmals gewechselt. Ein Versuch dauerte in der Regel etwa drei Stunden.

Um einen Vergleich der Geschwindigkeitsänderungen zu ermöglichen, wurden diese in Prozenten ausgedrückt. Je kürzer die Zeit ist, um so größer ist die Geschwindigkeit, d. h. sie verhält sich umgekehrt proportional wie die Zeit.

$$a : b = \frac{1}{100} : \frac{1}{X}$$

$$X = \frac{100\ a}{b}$$

wird dieser Wert größer als 100, so ist die Geschwindigkeitszunahme

$$\frac{100\ a}{b} - 100 = \frac{100\ (a-b)}{b}$$

ist er kleiner, so ist die Verlangsamung

$$100 - \frac{100\ a}{b} = \frac{100\ (b-a)}{b}$$

Wir haben die Rechnung, die Kochmann und Jahn in ihrer Arbeit auseinandergesetzt haben, nocheinmal ausführlich geschildert, weil Evers in seinen Versuchen eine ganz falsche Berechnung angestellt hat, oder die Kochmann's nicht verstanden hat. Auf diese Weise kommt er zu der eigenartigen Ansicht: „Die von Kochmann gefundenen Beschleunigungen zeigen viel höhere Werte, er fand für 0,83 % K Cl Lösung Beschleunigungen von + 159 %, wobei nicht klar ist, wie eine Vermehrung der Beschleunigung um mehr als 100 % gegenüber der Anfangsgeschwindigkeit möglich ist". Evers verwechselt prozentuale Veränderung und Beschleunigung. Es ist ohne weiteres ersichtlich, daß, wenn die Wegstrecke von dem Kork- oder Gummistückchen infolge Einwirkung einer Substanz in der halben oder viertel Zeit zurückgelegt wird, (im Vergleich zur Zeit vor Anwendung der Substanz) die Zeit zwar auf 50 bezw. 25 % gesunken ist, die Geschwindigkeit aber auf das Doppelte oder Vierfache, also auf 200 oder 400 %, gestiegen ist oder eine Beschleunigung von 100 % bezw. 300 % stattgefunden hat. Umgekehrt kann eine Verlangsamung 100 % betragen; denn wenn man die Anfangsgeschwindigkeit mit 100 in Rechnung setzt, so ist der Stillstand mit 0 zu bezeichnen, der Abfall beträgt also 100 %. Legt man die eben beschriebene Rechnung zugrunde, so hat auch Evers Beschleunigungen von mehr als 100 %, wie z. B. bei seinem Versuch auf Seite 193, wo die Normalzeit 51 Sekunden, die Zeit nach Einwirkung des Agens 25 Sekunden beträgt. Die Veränderung der Zeit beträgt zwar minus 51 % (nicht plus), die Beschleunigung aber 140 %.

Bei den Messungen wurde besonders darauf Wert gelegt, die Temperatur immer konstant zu halten. Jede mechanische Reizung der Schleimhaut, sei es das Berühren derselben mit der

Pinzette oder mit dem Filtrierpapier, mit dem die Flüssigkeit von den Seiten vorsichtig abgesaugt wurde, wurde vermieden. Die Gummischeibchen wurden dementsprechend leicht und ohne jeglichen Druck auf die Schleimhaut aufgesetzt. Der Kopf selbst wurde so gelagert, daß die Schleimhaut in horizontale Lage kam, und so der Einfluß der Schwerkraft auf das Gummischeibchen bei der Messung ausgeschaltet war. Mit Na H CO_3-freier Ringerlösung ergaben sich bei den einzelnen Messungen Zeiten, die geringen Schwankungen unterworfen waren. Die Ergebnisse eines solchen Normalversuches seien in folgender Tabelle wiedergegeben.

Tabelle I.

Bewegung des Gummischeibchens		Bewegung des Gummischeibchens	
Zeit	Sekunden	Zeit	Sekunden
10^{25}	49	11^{35}	46
10^{35}	38	11^{49}	39
10^{45}	42	12^{01}	41
11^{01}	39	12^{28}	43
11^{13}	43	12^{34}	46

Es wurden schließlich noch Versuche am lebenden Frosch gemacht und zwar an Rana esculenta. Der Frosch wurde auf einem Froschbrett fixiert, das Maul geöffnet und dann die Messung in der Weise vollzogen wie am isolierten Kopf. Die zu untersuchenden Stoffe wurden unter die Bauchhaut gespritzt und auf Gramm-Frosch berechnet. Auf die Methode wird später noch näher eingegangen werden.

Um auch hier möglichst Fehlerquellen auszuschalten, wurden obengenannte Faktoren, konstante Temperatur, Ausschaltung jeglicher mechanischen Reizung, horizontale Lagerung der Schleimhaut, beachtet. Zur Feststellung der Normalgeschwindigkeit wurden je nach dem Ausfall der Messungsergebnisse alle 10 Minuten 5—6 Messungen gemacht. Alsdann wurde die zu untersuchende Lösung in den Bauchlymphsack gespritzt und anfangs alle 6 – 10 Minuten gemessen, bei einer festgestellten Veränderung der Flimmerbewegung bis zum Absinken der Wirkung.

Um auch hier ein Bild von der Art der Flimmerbewegung am lebenden Tier ohne Beeinflussung durch irgend einen Stoff zu bekommen, sei folgender Versuch wiedergegeben:

Tabelle II.

1.	Messung	11^{20}	95″	6.	Messung	12^{15}	80″
2.	„	11^{30}	67″	7.	„	12^{30}	75″
3.	„	11^{40}	96″	8.	„	12^{40}	87″
4.	„	11^{50}	83″	9.	„	12^{50}	68″
5.	„	12^{00}	98″	10.	„	13^{00}	89″

Zum Schluß dieses Abschnittes sei noch auf einige Ausführungen hingewiesen, die Pohle in seiner Arbeit (unter 8) erwähnt, und die zum Verständnis der Zilienbewegung und ihrer verschiedenen Arbeitsleistung wesentlich beitragen. Pohle führt aus, „daß bei der Messung die Geschwindigkeit eines kleinen auf das Flimmerepithel aufgesetzten Fremdkörpers bestimmt wird, mit anderen Worten, die von den Wimpern geleistete äußere Arbeit. Nun ist diese Arbeitsleistung keineswegs von der Geschwindigkeit des Zilienschlages allein abhängig. Es gibt eine ganze Reihe weiterer mitbestimmender Faktoren, von denen hier vor allem die Amplitude des Zilienschlages genannt werden soll. Ganz ähnlich wie die Arbeitsleistung des Herzens durch Schlagfrequenz und Schlagvolumen bedingt ist, hängt sie beim Flimmerepithel von der Schwingungsfrequenz und dem Schwingungswinkel des Zilienschlages ab.

Amplitude und Geschwindigkeit, die als die beiden wesentlichen Momente die Arbeitsgröße jedes Flimmerepithels bestimmen, lassen sich nun aber — und das ist das Entscheidende — nur innerhalb gewisser Grenzen unabhängig voneinander variieren: Beschleunigt man den Zilienschlag über eine gewisse maximale Geschwindigkeit hinaus, so verkleinert sich die Amplitude, kehrt man zu mehr physiologischen Werten zurück, so vergrößert sie sich, und zwar ist die Verkupplung beider Faktoren eine derartige, daß bei hoher Flimmertätigkeit trotz Beschleunigung die Arbeitsleistung sinkt und umgekehrt bei Verlangsamung ansteigt".

A. Einwirkung der ätherischen Oele: oleum anisi, oleum terebinthinae, oleum eucalypti auf das Flimmerepithel am isolierten Froschkopf.

Aetherische Oele werden bei Bronchialerkrankungen therapeutisch vielfach gebraucht, und manchen wird eine expektorierende Wirkung zugeschrieben. Ob sie dabei die Sekretion anregen oder einschränken, scheint nicht einheitlich beantwortet zu sein. Dem oleum terebinthinae wird im allgemeinen eine sekretions-

hemmende Wirkung bei übermäßiger Absonderung zugeschrieben. Ueber die Wirkung auf die Zilienbewegungen liegen nur die Arbeiten Kochmanns und Evers vor, die aber zu verschiedenen Ergebnissen kommen.

Für die vorliegenden Versuche wurden nun konzentrierte wäßrige Oellösungen mit starkem Oelgeruch hergestellt, indem 1 ccm Oel in 100 ccm Ringerlösung geschüttelt und durch einen mit Ringerlösung angefeuchteten Filter gegossen wurde. Diese Ausgangslösungen wurden dann im Verhältnis 1:10 bis 1:1000000 verdünnt und geprüft.

I. oleum anisi:

Die Ausgangslösung ergab nach 5 Minuten Einwirkung auf das Präparat eine starke Verlangsamung der Flimmerbewegung, die im Stillstand endigte. Eine Erholung war nach stundenlanger Lagerung in Ringerlösung und bei mehrmaligem Wechseln derselben nicht zu erreichen. Die 1:10 verdünnte Ausgangslösung bewirkte eine deutliche Beschleunigung, die während der Lagerung des Präparates in der Oellösung anhielt. Beim Wechseln auf Ringerlösung ergaben sich normale, zum Teil unternormale Werte. Bei den Verdünnungen 1:100 und 1:1000 ergab sich ebenfalls eine deutliche Beschleunigung, die beim Wechseln auf Ringerlösung wieder abfiel. Eine noch stärkere Verdünnung vermochte noch bei der Lösung 1:10000 eine geringe Beschleunigung herbeizuführen. Im Verhältnis 1:100000 bis 1:1000000 verdünnte Lösungen erwiesen sich als unwirksam.

Oleum anisi hat also in den hergestellten Verdünnungen 1:10 bis 1:10000 eine deutliche Beschleunigung der Flimmerbewegung zur Folge, die während der Einwirkung des Oelgemisches anhält. Das Maximum der Beschleunigung würde ungefähr zwischen den 1:100 und 1:1000 verdünnten Lösungen liegen.

Tabelle III.

Oleum anisi: Spez. Gew. 0,979—0,988. 1 ccm:100 ccm Ringerlösung geschüttelt, filtriert = Ausgangslösung.

		Ausgangslösung	— 78 %	Eine Stunde langes Einwirken
1:10	der	„	+ 21 %	macht schwer reversible
1:100	„	„	+ 36 %	Lähmungserscheinungen
1:1000	„	„	+ 23 %	der Flimmerbewegung.
1:10000	„	„	+ 13 %	
1:100000	„	„	± 0 %	
1:1000000	„	„	± 0 %	

Bemerkung: Die in Prozenten angegebenen Zahlen geben die in den oben angeführten Versuchen größte Aenderung der Geschwindigkeit an.

II. Oleum terebinthinae.

Die Ausgangslösung ergab anfangs eine geringe Beschleunigung der Flimmerbewegung, die in eine starke Verlangsamung überging. Diese war in Ringerlösung nicht mehr rückgängig zu machen. Bei der im Verhältnis 1:5 verdünnten Ausgangslösung wurde eine deutliche Anfangsbeschleunigung festgestellt, die in eine Verlangsamung umschlägt und auch hier durch Ringerlösung nicht rückgängig zu machen war. Eine im Verhältnis 1:10 verdünnte Ausgangslösung bedingte eine starke Beschleunigung der Flimmerbewegung, die beim Wechseln auf Ringerlösung sofort absank.

Ebenso war bei der Verdünnung 1:50 eine deutliche Beschleunigung des Flimmerschlages festzustellen.

Eine geringe Beschleunigung, die schon in der Fehlergrenze liegen kann, ergab die Verdünnung 1:100. Noch stärkere Verdünnungen: $1:10^3 - 1:10^6$ erwiesen sich als unwirksam.

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß oleum terebinthinae in den Verdünnungen 1:5 bis 1:100 eine Beschleunigung der Flimmerbewegung hervorzurufen vermag, deren Maximum bei der im Verhältnis 1:50 verdünnten Ausgangslösung liegen würde.

Tabelle IV.

Oleum terebinthinae: Spez. Gew. 0,86—0,877. 1 ccm:1 ccm Ringerlösung geschüttelt, filtriert = Ausgangslösung.

	Ausgangslösung		— 58 %	Anfangs geringe Beschleunigung.
1:5	der	„	+ 14 %	Verlangsamung schwer
1:10	„	„	+ 41 %	reversibel.
1:50	„	„	+ 72 %	
1:100	„	„	+ 14 %	
1:1000	„	„	± 0 %	
1:10000	„	„	± 0 %	

Bemerkung: desgl. wie Tabelle III.

III. Oleum eucalypti:

Die Ausgangslösung wirkte sehr stark verlangsamend, und es kam schnell zum Stillstand der Flimmerbewegung, der nicht mehr zu beheben war. Das Flimmerepithel schien stark geschädigt zu sein. Bei der Verdünnung 1:10 ging eine etwa 40 Minuten anhaltende Anfangsbeschleunigung in eine starke Verlangsamung über — trotz Lagerung des Präparates in Ringerlösung, — bis Stillstand eintrat. Dieser war nach mehrmaligem Wechseln der Ringerlösung nur langsam zu beheben. Auch die 1:50 verdünnte Ausgangslösung zeigte anfangs eine Beschleunigung bis über

40 Minuten hinaus, bis auch hier trotz Lagerung des Präparates in Ringerlösung eine Verlangsamung eintrat. Es scheint hier, wie auch bei der vorher erwähnten Lösung, eine Nachwirkung der Oellösung eingetreten zu sein. Die Verdünnung 1:100 wirkte rein beschleunigend auf die Flimmertätigkeit. Beschleunigungen, die mit den Verdünnungen abnehmen, wurden ebenfalls bei den Verdünnungen von 1:1000 bis 1:1000000 festgestellt.

Oleum eucalypti zeigt also in den Verdünnungen 1:100 — $1:10^6$ eine reine Beschleunigung mit dem Maximum der Beschleunigung bei der Verdünnung 1:1000 und in stärkeren Lösungen von 1:10 und 1:50 eine starke, lang anhaltende Anfangsbeschleunigung.

Tabelle V.

Oleum eucalyti: Spez. Gew. 0,905—0,925 1 ccm: 100 ccm Ringerlösung geschüttelt, filtriert = Ausgangslösung.

	Ausgangslösung	—	Nicht reversibler Stillstand	
1:10	der	„	+ 26 %	zu 1:10 = Anfangsbeschl. 40'; reversibler Stillstand
1:50	„	„	+ 52 %	
1:100	„	„	+ 32 %	
1:1000	„	„	+ 46 %	zu 1:50 = über 40'; reversible Verlangsamung
1:10000	„	„	+ 28 %	
1:100000	„	„	+ 37 %	
1:1000000	„	„	+ 18 %	

Bemerkung: Desgl. wie Tabelle III.

Aus diesen Versuchen mit den ätherischen Oelen ergibt sich ganz unzweifelhaft, daß hohe Konzentrationen irreversiblen Stillstand oder starke nur schwer reversible Verlangsamung bedingen, denen manchmal eine anfängliche Beschleunigung vorausgehen kann. Daß die Konzentrationen, die Beschleunigung der Flimmerarbeit hervorrufen, nicht die gleichen sind wie die Kochmanns und Jahns, darf nicht Wunder nehmen. Die Jahreszeit, die Dauer der Gefangenschaft der Tiere, die Zimmertemperatur und damit die Anfangsgeschwindigkeit sind die Faktoren, die die Versuchsergebnisse beeinflussen. Aber das Grundsätzliche: Stillstand, Verlangsamung, Beschleunigung und Unwirksamkeit je nach der Gabengröße stehen in voller Uebereinstimmung mit den früheren Ergebnissen. Warum Evers zu anderen Ergebnissen gekommen ist, entzieht sich unserer Kenntnis und läßt sich nicht erklären. Unstimmigkeiten ließen sich nur durch gemeinsame Arbeit wegschaffen.

B. **Einwirkung von Ammonium-chlorid, Ammonium-jodid und Natrium-jodid auf das Flimmerepithel.**

Die folgenden Versuche sollten die Frage klären, ob das Na J, NH_4 Cl und NH_4 J verschiedene Wirkungen besitzen, und ob gegebenenfalls die Wirkungen dem NH_4 oder Jodion zuzuschreiben sind. Die Ergebnisse sind den folgenden Tabellen zu entnehmen.

I. Ammonium chlorid:

Das als Expektorans vielfach angewandte Ammonium chlorid hat sekretfördernde Wirkung. Die Eigenschaft konnte während der Versuche an der Rachenschleimhaut des Frosches mit den NH_4 Cl-Ringerlösungen ebenfalls beobachtet werden.

Eine isotonische 0,56 %ige NH_4 Cl-Ringerlösung rief eine reine Beschleunigung der Flimmerbewegung hervor. Eine deutliche Beschleunigung war ferner bei den 0,28; 0,14; und 0,07 %igen Ringersalzlösungen zu verzeichnen mit dem Maximum der Beschleunigung bei der 0,14 %igen Lösung. Weiter verdünnte Lösungen (s. Tabelle VI) hatten keine wesentliche Wirkung mehr auf die Flimmerbewegung. Eine ganz geringfügige Beschleunigung war noch bei den 0,037; 0,018 und 0,009 %igen Lösungen festzustellen.

Tabelle VI.

NH_4 Cl: Ausgangslösung: 0,56 % = isotonische NH_4 Cl-Lösung.

	Ausgangslösung	(0,56 %)	+ 20 %
1 : 1	der „	(0,28 %)	+ 28 %
1 : 3	„ „	(0,14 %)	+ 69 %
1 : 7	„ „	(0,07 %)	+ 27 %
1 : 15	„ „	(0 037 %)	+ 17 %
1 : 31	„ „	(0,018 %)	+ 13 %
1 : 63	„ „	(0,009 %)	+ 17 %
1 : 255	„ „	(0,002 %)	± 0 %
1 : 511	„ „	(0,001 %)	± 0 %

Bemerkung: Desgl. wie Tabelle III.

II. Natrium jodid:

Das Natrium jodid spielt ebenfalls eine Rolle in der Reihe der Expektorantien. Man sagt, daß seine sekretfördernde Wirkung auf der Ausscheidung kleinster Mengen freien Jods beruhe.

Die Ausgangslösung, eine 1,7 % (isoton.) Lösung, hemmte die Flimmerbewegung stark. Die Ausgangslösung wurde demzufolge stärker verdünnt als die NH_4 Cl-Ausgangslösung, und es war dann bei 0,17 und 0,017 %igen Lösungen eine Be-

schleunigung der Flimmerbewegung zu erzielen, deren Maximum zwischen den beiden Lösungen zu suchen ist. Weitere Verdünnungen hatten keine Wirkung mehr.

Tabelle VII.

Na J: Ausgangslösung: 1,7 % = isoton. Na J-Lösung.

	Ausgangslösung	(1,7 %)	—	reversibel
1 : 10	der	„	(0,17 %)	+ 22 %
1 : 100	„	„	(0,017 %)	+ 14 %
1 : 1000	„	„	(0,0017 %)	± 0 %
1 : 10000	„	„	(0,00017 %)	± 0 %
1 : 100000	„	„	(0,000017 %)	± 0 %

Bemerkung: Desgl. wie Tabelle III.

III. Ammonium jodid:

Es wurde wieder von der isotonischen Lösung einer 1,6 %igen NH_4 J-Ringerlösung ausgegangen. Diese hatte einen stark hemmenden Einfluß auf die Flimmerbewegung, und es kam schließlich zum Stillstand derselben. Durch Lagerung des Präparates in Ringerlösung konnte die Tätigkeit des Flimmerepithels wieder herbeigeführt werden, die aber die normale Grenze nicht erreichte. Das Präparat selbst zeigte in der Salzlösung eine bräunlich-violette Färbung der Schleimhaut, die nach Lagerung wieder verschwand. Man könnte hier bei der leichten Zersetzlichkeit des NH_4 J auf Ausscheidung von Jod schließen. Ferner wurde bei der Ausgangslösung sowie bei der Verdünnung eine starke Sekretion der Schleimhaut bemerkt. Da sei auf die Untersuchungen von Hertrich[5] hingewiesen, da ja eine sekretfördernde Wirkung des NH^4 J nachweisen konnte.

Die im Verhältnis 1:1 verdünnte 0,8 %ige Ringer-Salzlösung rief ebenfalls eine Verlangsamung der Flimmerbewegung hervor, die schwer reversibel war. Eine deutliche Beschleunigung der Zilienbewegung wurde bei einer 0,16 %igen Ringer-Salzlösung festgestellt, die bis zu einer 0,016 %igen Lösung auf gleicher Höhe blieb, um dann mit Abnahme der Konzentration abzufallen. Bei einer 0,0016 %igen Lösung konnte noch eine geringe, bei einer 0,00016 %igen Lösung keine Beschleunigung mehr nachgewiesen werden.

NH^4 J wirkt also in 0,16—0,0016 %igen Lösungen beschleunigend auf die Flimmerbewegung. Das Maximum der Beschleunigung würde innerhalb einer Grenze von 0,16—0,016 % zu suchen sein.

Tabelle VIII.

HN_4 J: Ausgangslösung: 1,6 % NH_4 J-Ringerlösung = isoton. Lösung.

	Ausgangslösung	(1,6 %)	—	schwer revers. Stillst.
1 : 1	der	(0,8 %)	— 46 %	schwer revers.
1 : 10	„	(0,16 %)	+ 40 %	
1 : 100	„	(0,016 %)	+ 35 %	
1 : 500	„	(0,008 %)	+ 26 %	
1 : 1000	„	(0,0016 %)	+ 10 %	
1 : 10000	„	(0,00016 %)	± 0 %	

Bemerkung: Desgl. wie Tabelle III.

Aus den Versuschen mit den drei genannten Salzen ergibt sich, daß alle drei am isolierten Kopf in gewissen Konzentrationen eine beschleunigende Wirkung bewirken können. Die stärkste Wirkung besitzt das NH^4 Cl. Es ruft auch noch in isotonischer Lösung eine Beschleunigung hervor. Beim Na J und NH^4 J kommt es bei der isotonischen Lösung zum Stillstand, in kleineren Dosen auch zu einer Beschleunigung, die aber beim Na J nur geringfügig ist. Da Na-Ion nach Kochmann keinen Einfluß auf das Flimmerepithel ausübt, so muß dem Jod eine Wirkung geringen Grades zugeschrieben werden. Bei NH^4 J macht sich zweifellos auch die Wirkung des NH_4-Ions bemerkbar. Demnach müßte man erwarten, daß NH_4 J eine überaus starke Beschleunigung hervorruft. Dies ist jedoch nicht der Fall; man könnte vielleicht annehmen, daß das leicht abspaltbare Molekulare Jod die NH_4-Wirkung beeinträchtigt.

Am ganzen Tier aber hat sich NH_4 J am wirksamsten gezeigt, wenn auch nicht erheblich stärker als NH_4 Cl; Natriumjodid war unwirksam.

Wenn es überhaupt gestattet ist, aus Versuchen am Frosch therapeutische Schlüsse zu ziehen, so würde man das Ammonium-jodid als Expektorans jedenfalls versuchen dürfen. Aus Versuchen von Hertrich ergibt sich ja auch sonst auf anderem Gebiete eine Ueberlegenheit gegenüber dem Ammoniumchlorid.

Da die Versuche mit diesen Salzen auch am ganzen Tier angestellt werden sollten, hierfür aber wegen der Größenverhältnisse der Rana esculenta der Vorzug gegeben werden mußte, so wurden zum Vergleich auch einige Versuche am isolierten Kopf dieser Froschart angestellt, von denen ein Versuch in folgender Tabelle wiedergegeben sei. Auch hier war eine Beschleunigung festzustellen.

Tabelle IX.

Wechsel der Lösungen		Messung		Geschw.-änderung in %	R. escul. ♀ Dek. 16^{24}
Art der Lösung	Zeit	Zeit	Sek.		
Ringerlösung	16^{21}				
„	16^{34}	16^{44}	49	— 4	
		16^{56}	46	+ 2	
		17^{06}	43	+ 9	
		17^{17}	47	± 0	
		17^{27}	47	± 0	
NH_4 J-Ringer 1 : 10	17^{44}				Normalgeschw.
		17^{54}	44	+ 7	47" pro cm.
		18^{04}	38	+ 24	
		18^{14}	34	+ 38	
		18^{24}	36	+ 31	
		18^{34}	38	+ 24	
		18^{44}	42	+ 12	
Ringerlösung	18^{48}				
„	18^{58}	18^{53}	41	+ 15	
		19^{03}	44	+ 7	

C. Die Wirksamkeit von NH_4 Cl, NH_4 J und Na J am Flimmerepithel des lebenden Froschorganismus.

Die Versuchsanordnung wurde unter dem Abschnitt Methodik schon bekanntgegeben. Es ist noch darauf hinzuweisen, daß dem NH_4 J entsprechende, auf das NH_4 und J bezogene äquivalente Mengen NH_4 Cl und Na J gespritzt wurden. Es wurde von einer 4 %igen NH_4 J-Ringerlösung ausgegangen, von der einem 67 g schweren Frosch 1 ccm — also 40 mg NH_4 J — eingespritzt wurden. Es wurde dann die entsprechende Menge NH_4 J auf 100 g Frosch berechnet, die 60 mg betrug. Beim NH_4 Cl kamen dann auf 100 g Frosch 23 mg NH_4 Cl und beim Na J 62 mg auf 100 g Frosch, um dem NH_4 J entsprechende äquivalente Mengen NH_4 Cl und Na J zu erhalten.

Tabelle X.

1. 100 g Frosch	60 mg NH_4 J	mit	7,2 mg NH_4	und	52,8 mg J
2. „ „	62 mg Na J	„	— —	„	52,8 mg J
3. „ „	23 mg NH_4 Cl	„	7,2 mg NH_4	„	— —

I. Ammonium-jodid:

Die Tätigkeitssteigerung lag beim NH_4 J einmal bei 60 mg NH_4 J, die auf 100 g Frosch = 1,5 ccm einer 4 %igen NH_4 J-Ringerlösung gegeben wurden und dann bei 30 mg NH_4 J, die auf 100 g Frosch (1,5 ccm einer 2 %igen NH^4 J-Ringerlösung) kamen. Die Beschleunigung hielt im ersten Falle ungefähr 30

Minuten an, worauf die Werte dann wieder bis zur Normalgeschwindigkeit abfielen. Im zweiten Falle war ebenfalls während der Dauer von 30 Minuten eine deutliche Beschleunigung zu verzeichnen, die dann wieder auf normal absank. Geringere Dosen (15 mg auf 100 g Frosch = 1,5 ccm einer 1 %igen NH_4 J-Ringerlösung) hatten keine Wirkung mehr. Das Maximum der Beschleunigung dürfte also hier bei ziemlich hohen NH_4 J-Dosen zu suchen sein.

Tabelle XI.

NH_4 J-Ringer.

60 mg NH_4 J / 100 g Frosch = 1,5 ccm 4 % NH_4 J Ringer	+ 47 %
30 „ „ „ „ „ = 1,5 ccm 2 % „ „ „	+ 11 %
15 „ „ „ „ „ = 1,5 ccm 1 % „ „ „	± 0 %

Bemerkung: Desgl. wie Tabelle III.

II. Natrium-jodid:

Die dem NH_4 J entsprechenden äquivalenten Dosen:

62 mg/100 g Frosch = 1,6 ccm 4 % Na J-Ringer,
31 „ „ „ „ = 1,6 „ 2 % „ „ „ „
15,5 „ „ „ „ = 1,6 „ 1 % „ „ „ „

vermochten keine Wirkung auf die Flimmerbewegung zu entfalten. Auch bei der Dosis von 124 mg auf 100 g Frosch = 1,6 ccm einer 8 %igen Na J-Ringerlösung hielt sich der Flimmerschlag in normalen Grenzen.

Tabelle XII.

Na J-Ringerlösung:

124 mg / 100 g Frosch = 1,6 ccm 8 % Na J-Ringerlösung	± 0 %
62 „ „ „ „ = 1,6 ccm 4 % „ „ „	± 0 %
31 „ „ „ „ = 1,6 ccm 2 % „ „ „	± 0 %
15,5 „ „ „ „ = 1,6 ccm 1 % „ „ „	± 0 %

Bemerkung: Desgl. wie Tabelle III.

III. Ammonium-chlorid:

Eine starke Beschleunigung wirkte sich 30 Minuten lang bei einer Gabe von 23 mg auf 100 g Frosch = 0,6 ccm einer 4 %igen NH_4 Cl-Ringerlösung aus, während die Hälfte dieser Dosis nur eine geringe, 20 Minuten anhaltende Beschleunigung hervorrief. Eine noch kleinere Dosis — 5,7 mg auf 100 g Frosch = 0,6 ccm einer 1 %igen NH_4 Cl-Ringerlösung — war unwirksam. Das Maximum der Beschleunigung dürfte auch hier bei den hohen Gaben liegen.

Tabelle XIII.

NH_4 Cl-Ringerlösung:

23 mg / 100 g Frosch	= 0,6 ccm 4 % NH_4 Cl-Ringerlösung	+ 36 %
11,5 „ „ „ „	= 0,6 ccm 2 % „ „ „	+ 9 %
5,75 „ „ „ „	= 0,6 ccm 1 % „ „ „	± 0 %

Bemerkung: Desgl. wie Tabelle III.

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß am lebenden Froschorganismus nur das NH_4 J und NH_4 Cl einen fördernden Einfluß auf die Flimmerbewegung haben. Es wäre also der Schluß berechtigt, daß hier nur das NH_4 als wirksames Prinzip hervortritt.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

1. Die ätherischen Oele führen in Verdünnungen eine langanhaltende Beschleunigung der Flimmerbewegung herbei. Stark konzentrierte Lösungen hemmen die Flimmertätigkeit.
2. NH_4 Cl, NH_4 J und Na J fördern die Flimmertätigkeit. Das Ammonium-jodid ruft die stärkste Wirkung hervor.
3. Am lebenden Froschorganismus vermögen NH_4 Cl und NH_4 J eine stärkere Arbeitsleistung des Flimmerepithels auszulösen.
4. NH_4 J verdient Berücksichtigung in der Therapie.

Für die Ueberlassung des Themas und die Bereitstellung von Mitteln zur Ausführung der Arbeit, ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. M. Kochmann, herzlichst zu danken.

Literatur.

1. Breyer, H.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 99, S. 481, 1904.
2. Engelmann, W.: Ebenda Bd. 23, S. 505, 1880.
3. ders.: Hermanns Handb. d. Physiol. I. Ausgabe, Leipzig 1879.
4. Evers, A.: Zeitschrift f. d. ges. physikal. Therapie. Bd. 42, S. 185, 1932.
5. Hertrich, H.: Inaugural-Dissertation Halle 1934.
6. Kochmann, M: Arch. f. d. exp. Path. und Pharm. Bd. 150, H. 1—2, 1930.
7. Nerlich, H.: Inaugural-Dissertation Halle 1920.
8. Pohle, K.: Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 159, 1931.
9. Virchow, R.: Virchows Arch. f. exp. Anatomie u. Physiol. Bd. 6, S. 133, 1884.

Lebenslauf.

Ich, Friedrich Wilhelm Ludwig Kühling, wurde am 15. Juni 1909 zu Wutzig (Neumark) geboren und daselbst evangelisch getauft. Ich besuchte die Volksschule meines Heimatdorfes und daraufhin die Mittelschule der Stadt Woldenburg, um in Arnswalde auf einem Reform-Realgymnasium 1929 mit dem Abitur mit der Schulbildung abzuschließen. Ich begann 1929 in Halle/Saale mit dem Studium der Zahnheilkunde und legte daselbst am 23. Juni 1933 das zahnärztliche Staatsexamen ab.